

PLGAナノ粒子の化粧品技術への応用

～毛穴トラブルへのアプローチ～

Application of PLGA-nano Particles for Cosmetics Technology Approach to Facial Pore Trouble

笹井 愛子, 辻本 広行
Aiko SASAI, Hiroyuki TSUJIMOTO

ホソカワミクロン株式会社 マテリアル事業部 製薬・美容科学研究センター
Material Business Division, Hosokawa Micron Corporation

Abstract

In this technical note, we would like to focus on the PLGA-nanoparticle technologies applied for the facial pore problems such as Oily skin, Acne and AGA (male pattern alopecia) etc.

The PLGA nanoparticle based on our DDS nanoparticle technology realizes to deliver the effective ingredient into the pores and ensures the durability of response of the ingredient. We indicate several evidences on cosmetic application in the note.

1. はじめに

昨今、一般消費者が化粧品を選ぶ基準は、『自分の肌状態に合致したもの：オーダーメイドコスメ“Tailor made cosmetics”』や『化粧品の効果・効能を打ち出した機能性化粧品“Functional cosmetics”が求められるようになった。機能性化粧品の開発課題のひとつは、安全を確保しつつ、有効成分を如何に効率よく標的部位へ送達させその効果を高めるかにあり、種々の新技術が応用されだした。皮膚表面には体外からのアレルゲンや細菌、ウイルスなどの侵入を防ぐバリア機能を有する角質層が存在しているので、単に有効成分を皮膚表面へ塗布しても、皮膚表面に留まり、効能が発揮できない場合が少なくない。

これらの課題に対し、当社では医療分野で活用してきた生体適合・吸収性に優れた乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA; Poly-Lactide-co-Glycolide) を基材とするポリマーナノ粒子 (平均160~200nm) の化粧品分野への応用に成功し、現在までに、PLGAナノ粒子を化粧品の他、育毛剤、ヘアケア商品などへも配合し、本粒子の持つ薬物の皮膚浸透性促進作用を

利用した機能性化粧品を提案している^{1, 2, 3)}。

本報では、本粒子を用いた化粧品・育毛剤の開発事例と最新の開発技術である『毛穴ルート』による薬物の浸透促進並びに徐放性能を応用したニキビケア技術について紹介する。

2. PLGAナノ粒子の特徴と安全性

PLGAはその構成単位である乳酸とグリコール酸がエステル結合によってランダムに共重合した構造をもち、エステル結合部位は水の共存下において容易に加水分解を生じる特徴を有する (図1)。図1 無機系ナノマテリアルのような非分解性ナノ粒子の場合、体内蓄積性の観点から、昨今ナノリスクとして取り上げられているが、PLGAは生体内では構成モノマーへと加水分解され、最終的にTCA回路 (Tricarboxylic Acid Cycle) を経て水と二酸化炭素へと分解され体外へ排泄されるので、安心で安全な原料である。特に化粧品材料としては、皮膚への朝夕の長期連続的適用による皮膚生理機能 (刺激や感作) への影響の少ないことが求められるが、PLGAナノ粒子はGLPに準拠し

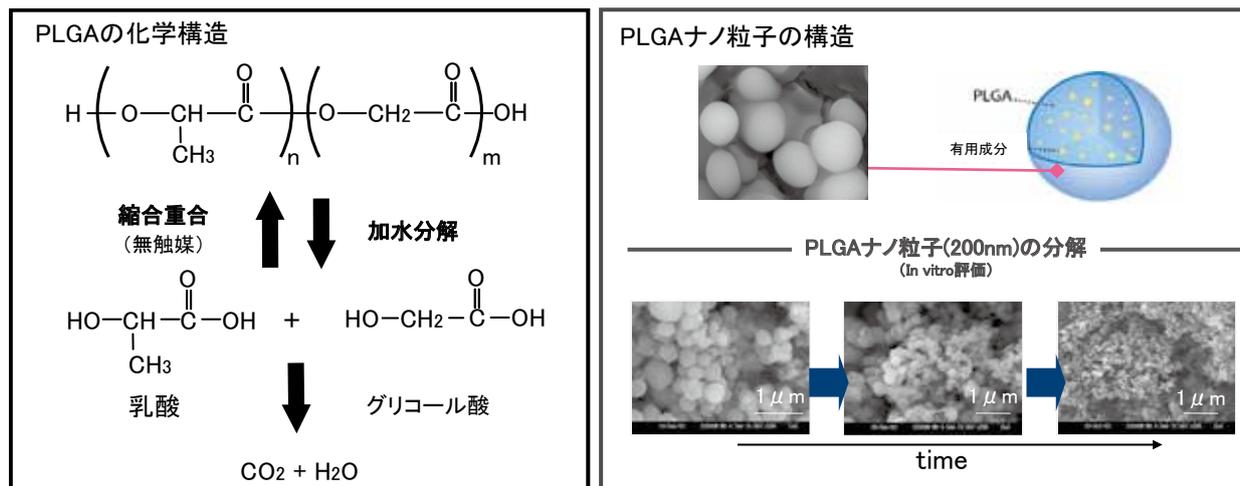


図1 PLGAの化学構造式とPBS（リン酸緩衝生理食塩水）中での分解過程

た①単回投与毒性（ラット LD50>2,000mg/kg）、②皮膚一次刺激性試験（ウサギ）、③連続皮膚刺激性試験（ウサギ）、④感作性試験（モルモット）、⑤光毒性試験（モルモット）、⑥眼刺激性試験（ウサギ）、⑦変異原性試験、⑧ヒトパッチ試験、⑨光感作性試験（モルモット、PLGAには紫外吸収応答なし）において全て陰性結果で安全性が証明されている（医薬部外品・添加剤として承認取得済み）¹⁾。

3. PLGAナノ粒子の化粧品への応用

PLGA ナノ粒子は有用成分の肌奥への高浸透性と、成分の徐放に伴う作用持続化の機能性を有することがヒト摘出皮膚片を用いた三羽（県立広島大学・名誉教授、大阪物療大学・教授）らとの共同研究で見出されている¹⁻³⁾。またPLGAの加水分解の過程で生成する乳酸とグリコール酸により、穏やかな角質層の細胞代謝（ターンオーバー）促進作用を有することも確認されており²⁾、角層バリア機能の改善や美白、アンチエイジングなど美容全般を司るターンオーバー制御剤としての効果も加わって様々な機能性化粧品へと応用されだしている。

PLGA ナノ粒子を配合する製剤は、その加水分解による不安定性から、これまで応用可能な剤形が①非含水剤形や、②使用直前に液剤とPLGA ナノ粒子を混ぜて使う用時調製（二剤）型に限定され、化粧水、育毛剤などの水系液剤への直接配合は困難であった。『PLGA ナノ粒子の加水分解を液剤中で抑制し、目的部位（例：体内、皮膚上）で再開させることでDDS機能を発揮する』といった、加水分解のオン/オフ制

御機能をもつ製剤システム開発が、PLGA ナノ粒子の適用を拡大するうえで重要な課題となっていた。著者らは本課題に対し研究開発を進め、①PLGAの加水分解速度とpHの関係性と、②加水分解生成物の自己触媒性に着目し、特定のpH領域に設定した緩衝溶液がPLGA ナノ粒子の加水分解を制御しうることを見出し⁴⁾、本技術開発によってPLGA ナノ粒子を水系製剤中でも一定期間安定に配合することができるようになり、ジェル美容液や育毛剤などに応用されている。

最新の化粧品向け技術では、PLGA ナノ粒子のユニークな特徴である『毛穴ルート』による薬物の浸透促進性⁵⁾と毛穴内部での持続効果を活かした『抗ニキビPLGA ナノ粒子』の開発を進めている⁶⁾。ニキビの発症は複数の原因が重なり合って生じるが、その作用点はいずれの場合も毛穴内部に存在するため、有効成分を毛穴の内部へ送達することが重要となる。（図2）図2各原因に対する有効なアプローチには成分が持続的に作用する必要がある、毛穴への浸透性と封入成分の徐放性に優れたPLGA ナノ粒子は好適な素材であると考えられる。ここでは抗アクネ菌成分を封入したPLGA ナノ粒子を用いてニキビの抑制作用を検証した結果を図3に示す。図3試験はハーフフェイス法を用いて実施し、右顔：『アクネ菌殺菌成分封入PLGA ナノ粒子（成分濃度0.001%）、(a)』、左顔：『アクネ菌殺菌成分単体（成分濃度0.2%）、(b)』のサンプルを洗顔後に1日2回塗布した。その結果、成分単体(b)の場合、ニキビの状態に改善傾向は見られなかったが、PLGA ナノ粒子を用いた(a)の場合では200分の1の殺菌成分濃度にも拘らずニキビが沈静化し、新たなニ

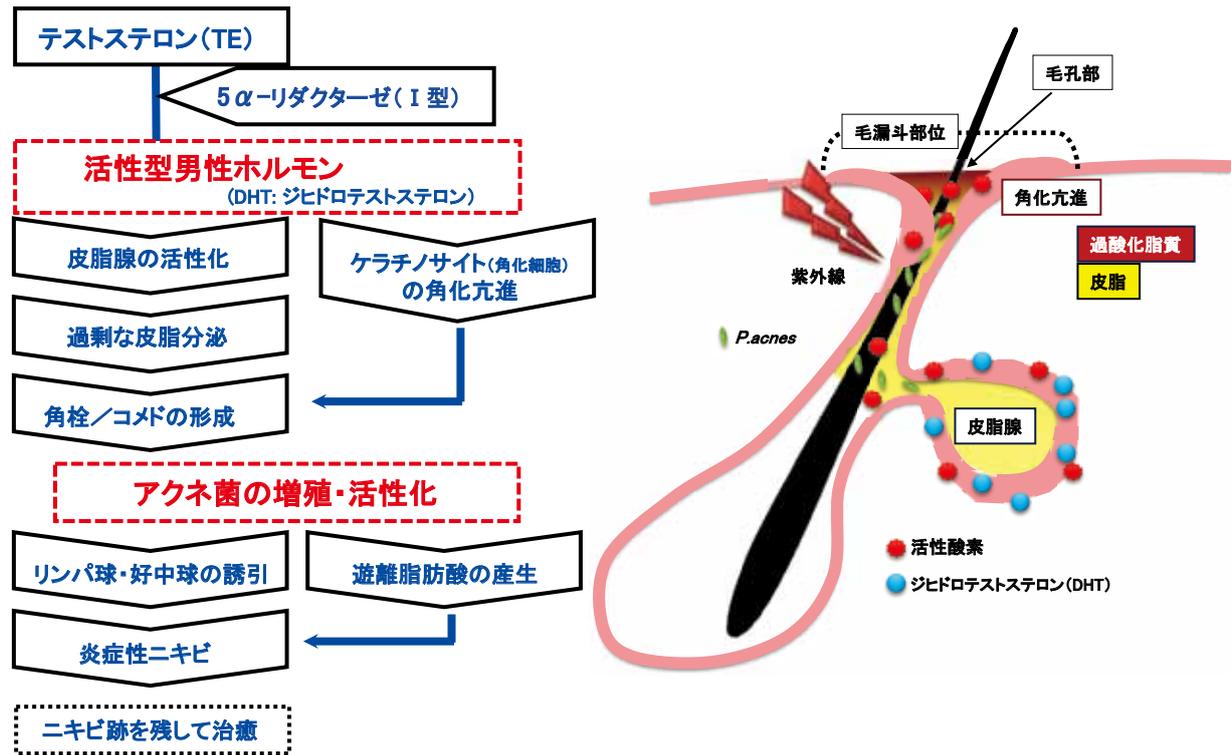


図2 ニキビの発症メカニズムと悪化要因



図3 抗アクネ菌活性成分封入 PLGA ナノ粒子のニキビ肌へのアプローチ

a) 抗アクネ菌成分封入 PLGA (抗アクネ菌成分：0.001%), b) 抗アクネ菌成分単体 (抗アクネ菌成分：0.2%)

キビの抑制効果も確認され、PLGA ナノ粒子のニキビへの有効性が明らかとなった⁶⁾。

これらの結果は、PLGA ナノ粒子の毛穴内部への浸透性能と内包成分の徐放性能の相乗効果が奏功していると考察している。これらの知見を活かし、『毛穴のたるみ改善』、『フケ症予防』、『むだ毛の抑毛』、『デオドラント』など、毛穴周辺トラブルに対する新規技術開発に繋がりたいと考えている。

4. おわりに

化粧品分野における「PLGA ナノ粒子」は、消費者が求めるイメージやブランド力だけではなく医薬品のように効果が期待でき、かつ安全である商品、いわゆる『コスメシューティカル』な化粧品技術として活用され出している。今後とも、本PLGA ナノ粒子技術の実用化にむけ、多様なニーズに対応した製剤技術の提供を担い、人々の健康と美容に貢献できるよう研究開発を進めていきたいと考える。

参考文献

- 1) 辻本広行 他, COSME TECH JAPAN, 1(1), 77-84 (2011).
- 2) 辻本広行 他, COSME TECH JAPAN, 1(2), 43-49 (2011).
- 3) 辻本広行 他, COSME TECH JAPAN, 1(3), 79-85 (2011).
- 4) 辻本広行 他, FRAGRANCE J., 12, 55-62 (2007).
- 5) 笹井愛子 他, FRAGRANCE J., 11, 49-55 (2013).
- 6) 笹井愛子 他, COSMETIC STAGE, 8(3), 27-31 (2014).

Captions

- Fig.1 PLGA hydrolysis reaction and its chemical constitution
- Fig.2 Aggravating factor with the onset mechanism of acne
- Fig.3 Effect to acne skin by of PLGA nanoparticles